

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-016997
(43)Date of publication of application : 18.01.2000

(51)Int.Cl.

C07F 9/53

(21)Application number : 10-181027

(71)Applicant : TAKASAGO INTERNATL CORP

(22)Date of filing : 26.06.1998

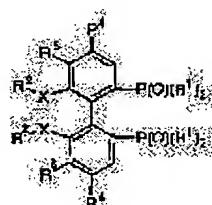
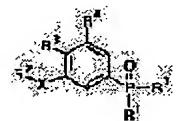
(72)Inventor : YOKOZAWA TORU
SAITO TAKAO
SAYO NOBORU
ISHIZAKI TAKERO

(54) NEW PRODUCTION OF DIPHOSPHINE OXIDE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject compound useful as an intermediate for producing optically active phosphine compounds constituting excellent catalysts for asymmetric synthesis reactions by treating a specific phosphine oxide compound with a base and subsequently dimerizing the treated compound with an oxidizing agent.

SOLUTION: This method for producing a diphosphine oxide compound of formula II comprises treating a phosphine oxide compound of formula I (R1 is a cycloalkyl, phenyl or the like; R2 is a lower alkyl or the like; X is a heterogeneous atom; R3 and R4 are each H, a halogen or the like) with a base (preferably an organic lithium reagent such as lithium alkylamide, or a Grignard reagent) preferably in an amount of 1.2-2.0 equivalents and subsequently dimerizing the treated compound with an oxidizing agent, preferably an oxidizing metal production (preferably iron or copper), preferably in an amount of 1.2-2.0 equivalents, preferably at -5° C to 15° C. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula III [M is magnesium or the like; Y is a halogen; (n) is 0 or 1] with a phosphinic acid chloride of formula IV.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 08.06.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3146187

[Date of registration] 05.01.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-16997

(P 2000-16997 A)

(43) 公開日 平成12年1月18日(2000.1.18)

(51) Int.Cl.⁷
C07F 9/53

識別記号

F I
C07F 9/53

テマコード (参考)
4H050

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全14頁)

(21) 出願番号 特願平10-181027

(71) 出願人 000169466

高砂香料工業株式会社

東京都大田区蒲田五丁目37番1号

(22) 出願日 平成10年6月26日(1998.6.26)

(72) 発明者 横澤 亨

神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高
砂香料工業株式会社総合研究所内

(72) 発明者 斎藤 隆夫

神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高
砂香料工業株式会社総合研究所内

(74) 代理人 100108350

弁理士 鐘尾 宏紀 (外1名)

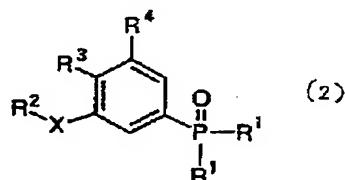
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジホスフィンオキシドの新規な製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 不齊合成反応触媒である金属錯体の配位子用のジホスフィン化合物の製造中間体であるジホスフィンオキシド化合物及びホスフィンオキシド化合物の簡便な製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式2



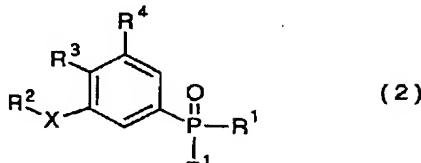
(R¹) はシクロアルキル、置換又は非置換のフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、フルフリル、ベンゾフルフリル、チエニル又はベンゾチエニル基、R² は低級アルキル、低級エーテル、ハロゲン化低級アルキル又はフェニル基、Xはヘテロ原子、R³ とR⁴ は独立に水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキ、ジ低級アルキルアミノ、ハロゲン化低級アルキル又はフェニル基、R² とR³ あるいはR³ とR⁴ は互い

に連結して環を形成してもよい。) のホスフィンオキシド化合物を塩基で処理後、酸化剤を用いて二量化してジホスフィンオキシド化合物を得る。

【特許請求の範囲】

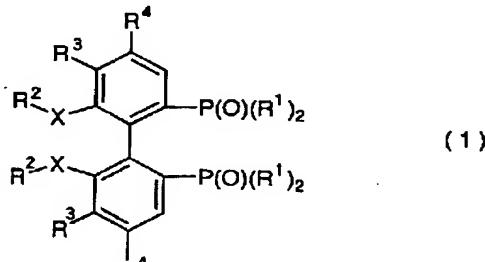
【請求項1】一般式(2)

【化1】



(式中、R¹は、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基（該置換基は1～5個置換され、それぞれの置換基は同一又は異なっていてもよく、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基、及びフェニル基からなる群から任意に選ばれる）、低級アルキル基又は低級アルコキシリル基で置換されていてもよいナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フルフリル基、ベンゾフルフリル基、チエニル基、又はベンゾチエニル基を表し、R²は、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、Xはヘテロ原子を表し、R³、R⁴は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、R²とR³あるいはR³とR⁴は互いに連結して環を形成してもよい。）で表されるホスフィンオキシド化合物を塩基で処理した後、酸化剤を使用し二量化することを特徴とする、一般式(1)

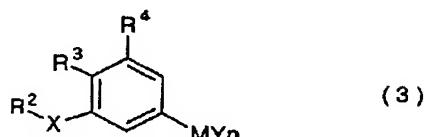
【化2】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Xは前記と同じものを表す。）で表されるジホスフィンオキシド化合物の製造方法。

【請求項2】一般式(3)

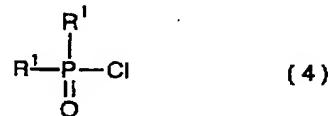
【化3】



(式中、R²は、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、Xはヘテロ原子を表し、R³、R⁴は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、R²とR³あるいはR³とR⁴は互いに連結して環を形成してもよい。Mは、マグネシウム又はリチウムを表し、Yはハロゲン原子を表し、nは0又は1を表す。）で表される化合物に、一般式(5)

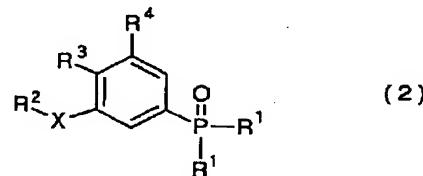
級アルキル基又はフェニル基を表し、R²とR³あるいはR³とR⁴は互いに連結して環を形成していてもよい。Mは、マグネシウム又はリチウムを表し、Yはハロゲン原子を表し、nは0又は1を表す。）で表される化合物に、一般式(4)

【化4】



(式中、R¹はシクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基（該置換基は1～5個置換され、それぞれの置換基は同一又は異なっていてもよく、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基、及びフェニル基からなる群から任意に選ばれる）、低級アルキル基又は低級アルコキシリル基で置換されていてもよいナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フルフリル基、ベンゾフルフリル基、チエニル基、又はベンゾチエニル基を表す。）で表されるホスフィン酸クロライド化合物を反応せしめることを特徴とする、一般式(2)

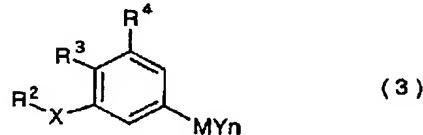
【化5】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Xは前記と同じものを示す。）で表されるホスフィンオキシド化合物の製造方法。

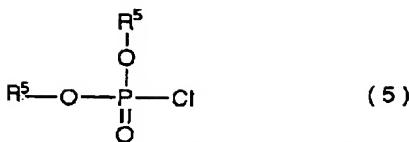
【請求項3】一般式(3)

【化6】



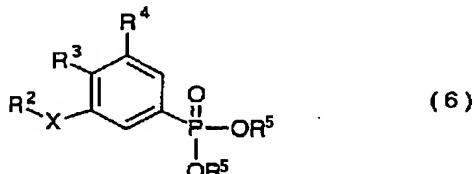
(式中、R²は、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、Xはヘテロ原子を表し、R³、R⁴は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシリル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、R²とR³あるいはR³とR⁴は互いに連結して環を形成してもよい。Mは、マグネシウム又はリチウムを表し、Yはハロゲン原子を表し、nは0又は1を表す。）で表される化合物に、一般式(5)

【化7】



(式中、 R^5 は各々独立に、アルキル基、又は非置換もしくは置換フェニル基を表す。) で表されるクロロホスフェート化合物を反応せしめ、一般式 (6)

【化8】

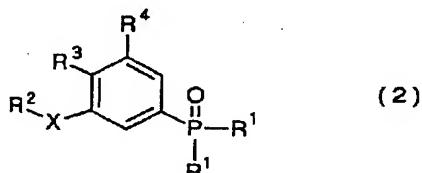


(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X は前記と同じものを示す。) で表されるホスホナート化合物とした後、一般式 (7)



(式中、 R^1 はシクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基（該置換基は1～5個置換され、それぞれの置換基は同一又は異なっていてもよく、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基、及びフェニル基からなる群から任意に選ばれる）、低級アルキル基又は低級アルコキシル基で置換されていてもよいナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フルフリル基、ベンゾフルフリル基、チエニル基、又はベンゾチエニル基を表し、Mは、マグネシウム又はリチウムを表し、Yはハロゲン原子を表し、nは0又は1を表す。) で表されるグリニヤール化合物又はリチウム化合物を引き続き反応せしめることを特徴とする、一般式 (2)

【化9】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X は前記と同じものを示す。) で表されるホスフィンオキシド化合物の製造方法。

【請求項4】塩基がリチウムアルキルアミド、アルキリチウム、アリルリチウム等の有機リチウム試薬、グリニヤール試薬から選ばれる塩基である請求項1記載のジホスフィンオキシド化合物の製造方法。

【請求項5】酸化剤が酸化性を有する金属化合物である請求項1又は4記載のジホスフィンオキシド化合物の製造方法。

【請求項6】酸化性を有する金属化合物が鉄、銅、ルテニウム、コバルト、ニッケル、バナジウム、モリブデン、マンガン、チタンの金属塩又は金属錯化合物から選ばれる少なくとも1種である請求項5記載のジホスフィ

ンオキシド化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ジホスフィンオキシド化合物及びその製造中間体であるホスフィンオキシド化合物を簡便に合成する新規な製造法に関する。さらに詳しくは、本発明は優れた不斉合成反応用触媒を構成する重要な光学活性ホスフィン化合物の製造中間体であるジホスフィンオキシド化合物及びその製造中間体であるホスフィンオキシド化合物を簡便に合成する新規な製造法に関する。

【0002】

【従来技術】従来から、不斉水素化反応、不斉異性化反応、不斉ヒドロシリル化反応等の不斉合成に利用できる遷移金属錯体については、数多くの報告がなされている。中でもルテニウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム等の遷移金属錯体に光学活性な三級ホスフィン化合物が配位した錯体は、不斉合成反応の触媒として優れた性能を有するものとして広く知られている。

【0003】これら錯体の不斉合成反応触媒としての性能を更に高めるために、様々な構造のホスフィン化合物がこれまでに多数開発され、報告されている（日本化学会編「化学総説32 有機金属錯体の化学」232～237頁、昭和57年）（野依良治著、"Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis", A Wiley-Interscience Publication）。これら種々報告された光学活性ホスフィン化合物の中でも、とりわけ、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（以下、「BINAP」という。）は金属錯体の配位子として優れたもの

のひとつであり、このBINAPを配位子としたロジウム錯体（特開昭55-61973号公報）及びルテニウム錯体（特開昭61-6390号公報）が既に報告されている。

【0004】従来、上記BINAP類の合成法としては、ラセミ体のビナフトルをトリフェニルホスフィン-ジブロミドを用いて高温（240℃～320℃）でプロム化し、ジグリニヤール試薬に導いた後にジアリールホスフィニルクロライド化合物と結合してジホスフィンオキシド化合物とし、光学分割した後にトリクロロシラン還元剤を用いて第三級ジホスフィン化合物（BINAP類）とする方法が工業的な方法として知られている。（H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Takeuchi, S. Akutagawa, R. Noyori, J. Org. Chem., 1986年, 51巻, 629頁）また他のジホスフィン化合物の合成法としては、置換基を有する（2-ニトロフェニル）ジフェニルホスフィンオキシド化合物を還元し（2-アミノフェニル）ジフェニルホスフィンオキシド化合物とし、続いてジアゾ化、ヨウ素化を行い、置換基を有する（2-ヨードフェニル）ジフェニルホスフィンオキシド化合物とした後、銅存在下二量化してジホスフィンオキシド

化合物とし、光学分割した後にトリクロロシラン還元剤を用いて第三級ジホスフィン化合物とする方法が知られている。(特表平5-507503号公報)

【0005】しかしながら、従来知られたジホスフィン化合物の合成は、その製造中間体によっては製造工程が長かったり、所望する光学活性ジホスフィン化合物の収量が低いなどの問題があるものもあり、またジホスフィン化合物の製造中間体であるジホスフィンオキシド化合物の合成についても、製造中間体によっては製造工程が長くなる場合があり、簡便にジホスフィンオキシド化合物およびその製造中間体を製造する方法が求められている。

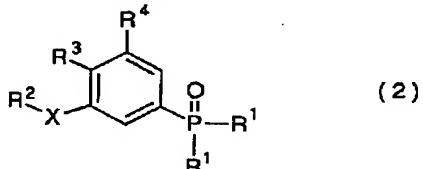
【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、不斉合成反応、特に不斉水素化反応において、化学選択性、エナンチオ選択性、触媒活性など優れた性能を有する金属錯体触媒を形成する配位子として有用なジホスフィン化合物を製造する中間体として有用なジホスフィンオキシド化合物を簡便に製造するジホスフィンオキシド化合物の新規製造方法を提供すること、及びこのジホスフィンオキシド化合物の製造中間体であるホスフィンオキシド化合物の新規製造方法を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】即ち、本第1の発明は、一般式(2)

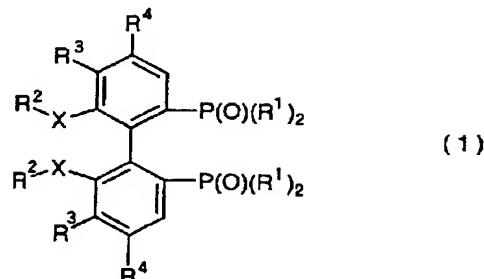
【化10】



(式中、R¹は、シクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基（該置換基は1～5個置換され、それぞれの置換基は同一又は異なって居てもよく、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基、及びフェニル基からなる群から任意に選ばれる）、低級アルキル基又は低級アルコキシル基で置換されていてもよいナフチル基、ピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、フルフリル基、ベンゾフルフリル基、チエニル基又はベンゾチエニル基を表し、R²は、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、Xはヘテロ原子を表し、R³、R⁴は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、ジ低級アルキルアミノ基、ハロゲン化低級アルキル基又はフェニル基を表し、またR²とR³あるいはR³とR⁴は互いに連結して環を形成していてもよい。)で表されるホスフィンオキシド化合物を塩基で処理した後、酸化剤を使用し二量化することを特徴とする。

【0008】一般式(1)

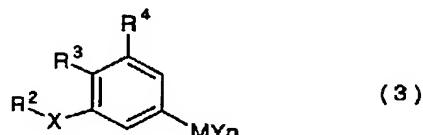
【化11】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、Xは前記と同じものを表す。)で表されるジホスフィンオキシド化合物の製造方法である。

【0009】また、本第2の発明は、一般式(3)

【化12】



20 (式中、R²、R³、R⁴、Xは前記と同じものを表し、Mはマグネシウム又はリチウムを表し、Yはハロゲン原子を表し、nは0又は1を表す。)で表される化合物に、

【0010】一般式(4)

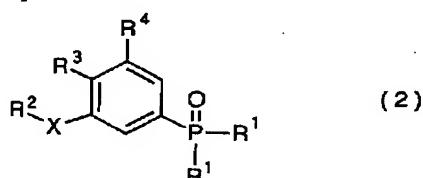
【化13】



30 (式中、R¹は前記と同じものを表す。)で表されるホスフィン酸クロライド化合物を反応せしめることを特徴とする。

【0011】一般式(2)

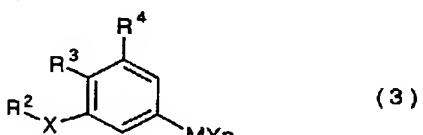
【化14】



40 (式中、R¹、R²、R³、R⁴、Xは前記と同じものを表す。)で表されるホスフィンオキシド化合物の製造方法である。

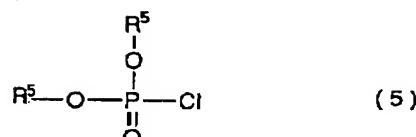
【0012】また、本第3の発明は、一般式(3)

【化15】



(式中、R²、R³、R⁴、X、M、Y、nは前記と同じものを表す。)で表される化合物に、一般式(5)

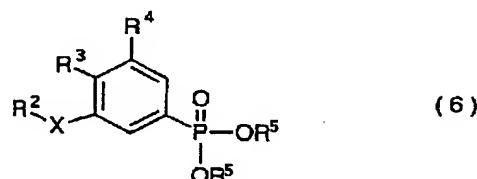
【化16】



(式中、R⁵は各々独立に、アルキル基、又は非置換もしくは置換フェニル基を表す。)で表されるクロロホスフェート化合物とを反応せしめ、

【0013】一般式(6)

【化17】



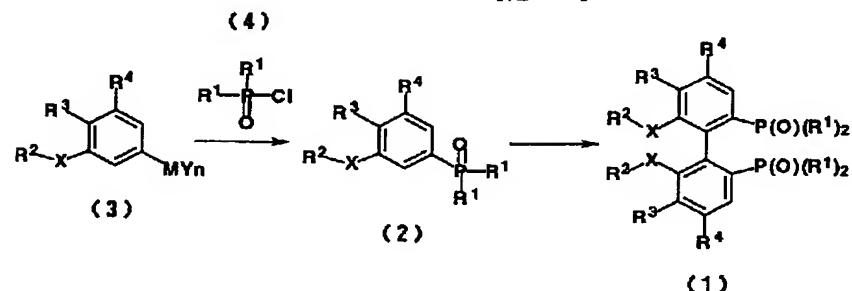
(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、Xは前記と同じものを表す。)で表されるホスホナート化合物とした後、一般式(7)

R¹ MYn (7)

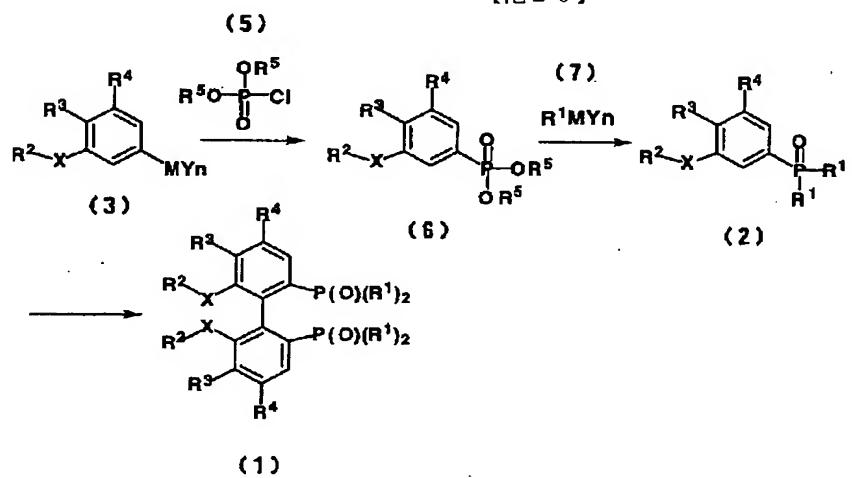
(式中、R¹、M、Y、nは前記と同じものを表す。)で表されるグリニヤール化合物又はリチウム化合物を引き続き反応せしめることを特徴とする、

【0014】一般式(2)

【化18】



又は



【0018】すなわち、式(3)で表されるグリニヤール試薬又はリチウム試薬に式(4)で表されるホスフィ

ン酸クロライド化合物を反応せしめて、式(2)で表されるホスフィンオキシド化合物とし、続いて塩基で処理

し、酸化剤存在下ホスフィン化合物を二量化せしめて式(1)で表されるジホスフィンオキシド化合物を製造する方法、又は、一般式(3)で表されるグリニヤール試薬又はリチウム試薬に式(5)で表されるクロロホスフエート化合物を反応せしめて、式(6)で表されるホスホナート化合物とし、これを式(7)で表されるグリニヤール試薬又はリチウム試薬と反応せしめて、式(2)で表されるホスフィンオキシド化合物とし、続いて塩基で処理し、酸化剤存在下二量化せしめて式(1)で表されるジホスフィンオキシド化合物が製造される。

【0019】上記一般式(1)で示されるジホスフィンオキシド化合物について更に具体的に述べると、式中R'については、フェニル基；置換フェニル基としては、p-トリル、p-メトキシフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、p-フルオロフェニル、p-ジメチルアミノフェニル、p-t-ブチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3,5-ジ-t-ブチルフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、3,5-ジメチル-4-メトキシフェニル、3,5-ジ-t-ブチル-4-メトキシフェニル、3,5-ジトリフルオロメチルフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、ペンタフルオロフェニル、ビフェニルなど；シクロアルキル基としては、シクロヘキシル、シクロペンチルなど；ナフチル基としては、 α -ナフチル、 β -ナフチル、6-メトキシ- α -ナフチル、6-メトキシ- β -ナフチルなど；ピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなど；キノリル基としては、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリルなど；イソキノリル基としては、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリルなど；フルフリル基としては、2-フルフリル、3-フルフリルなど；ベンゾフルフリル基としては、2-ベンゾフルフリル、3-ベンゾフルフリルなど；チエニル基としては、2-チエニル、3-チエニルなどが；ベンゾチエニル基としては、2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニルなど、を挙げることができる。

【0020】また、R²については、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルなど；低級アルコキシアルキル基としては、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、t-ブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチルなど；ハロゲン化低級アルキル基としては、トリフルオロメチルなど；及びフェニル基を挙げができる。Xとしては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、窒素酸化物、燐原子、燐酸化物を挙げができる。

【0021】またR³、R⁴については、水素原子；ハロゲン原子としては、フッ素、塩素；低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチルなど；低級アル

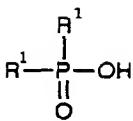
コキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシなど；ジ低級アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノなど；ハロゲン化低級アルキル基としてはトリフルオロメチルなど；及びフェニル基を挙げができる。R²、R⁴の組み合わせについては特に限定されず、同一でも、相互に異なる基でもよい。またR²、R³、R⁴は、例えばR²-R⁴あるいはR³-R⁴のような組み合わせで互いに連結して環構造を形成することができる。形成される環としては、フラン環、ベンゾフラン環、ピラン環、テトラヒドロフラン環、ペンタヒドロピラン環、メチレンジオキシ環、エチレンジオキシ環、ベンゼン環、ナフチル環などを挙げることができる。

【0022】上記一般式で表されるジホスフィンオキシド化合物の中で、R²とR⁴とが互いに連結してメチレンジオキシ環を形成するものは、不斉合成反応触媒として有用なジホスフィン化合物を製造するための製造中間体として好ましいものである。一般式(1)で示される化合物の具体例としては、例えば

(a) (6,6'-ジメトキシビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)、(b) ((5,6),(5',6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)(以下、「SEPHOSO」という。)、(c) ((5,6),(5',6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィンオキシド)、(d) (±)-((5,6),(5',6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(3,5-ジ-t-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド)、(e) (±)-((5,6),(5',6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(4-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド)、(f) (±)-((5,6),(5',6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ジシクロヘキシルホスフィンオキシド)、(g) (±)-((5,6),(5',6'))-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)ホスフィンオキシド)などの化合物が挙げられる。

【0023】各製造工程に関しより詳しく説明すると、上記一般式(2)で示されるホスフィンオキシド化合物の製造は、例えば、J. J. モナグルら、ジャーナルオブオーガニックケミストリー、32, 2477 (1967)などで公知の方法に類似した方法により実施することができる。さらに詳しく説明すると、一般式(8)

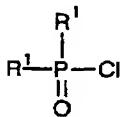
【化21】



(8)

(式中、R¹は前記と同じものを表す。)で表されるホスフィン酸化合物を塩化チオニルで処理して得られる、一般式(4)

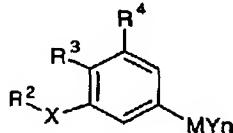
【化22】



(4)

(式中、R¹は前記と同じものを表す。)で表されるホスフィン酸クロライド化合物を、一般式(3)

【化23】

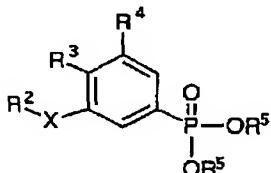


(3)

(式中、R²、R³、R⁴、X、M、Y、nは前記と同じものを表す。)で表されるグリニヤール試薬又はリチウム試薬のテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、トルエン、ヘキサン溶液中に30～40℃で滴下した後、室温で12～18時間反応させることにより製造することができる。なお、合成で使用される各化合物は通常の調整法により容易に製造できる化合物である。

【0024】また必要に応じてホスフィンオキシド化合物の製造は、一般式(6)

【化24】



(6)

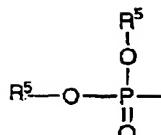
(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、Xは前記と同じものを表す。)で表されるホスホナート化合物のテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、トルエン、ヘキサン溶液に、一般式(7)

R¹ MYn (7)

(式中、R¹、M、Y、nは前記と同じものを表す。)で表されるグリニヤール化合物又はリチウム化合物のテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、トルエン、ヘキサン溶液を2当量以上、好ましくは2～3当量滴下した後、室温で12～18時間反応させることによって実施することが出来る。

【0025】ホスホナート化合物の製造はそれ自体知られている方法と類似の方法により容易に実施することができる。例えば、一般式(5)

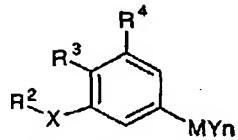
【化25】



(5)

(式中、R⁵は前記と同じものを表す)で表されるクロロホスフェート化合物を、一般式(3)

【化26】



(3)

(式中、R²、R³、R⁴、X、M、Y、nは前記と同じものを表す。)で表されるグリニヤール試薬又はリチウム試薬のテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、トルエン、ヘキサン溶液中に30～40℃で滴下した後、室温で12～18時間反応させることにより実施することができる。これら合成で使用される各化合物は通常の調整法により容易に製造できる化合物である。

【0026】本発明においては、上記一般式(2)で表されるホスフィンオキシド化合物の二量体化のためホスフィンオキシド化合物をアニオン化するが、このアニオンの調整はそれ自体知られている方法で実施することができる。例えば、これらホスフィンオキシド化合物を1当量以上の、好ましくは1.2～2.0当量のリチウムアルキルアミド、アルキルリチウム、アリルリチウム等の有機リチウム試薬、グリニヤール試薬等の有機マグネシウム試薬から選ばれる塩基、好ましくはリチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド(以下、「LDA」という。)、メチルリチウム、ブチルリチウム、フェニルリチウム、C₁～C₅のアルキルマグネシウムハライド、非置換もしくは置換フェニルマグネシウムハライド、マグネシウムアミド等の塩基、より好ましくはLDAと、エーテル、脂肪族又は芳香族炭化水素系溶媒又はこれらの混合溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン(以下、「THF」という。)、ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等の溶媒又はこれらの混合溶媒、より好ましくはTHF中、-5℃以下、好ましくは-78℃～-15℃で反応させることによって実施することができる。

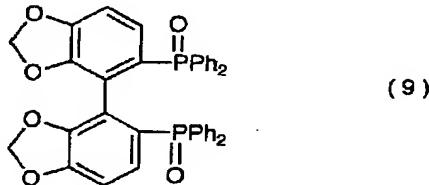
【0027】そして、目的生成物である一般式(1)で表されるジホスフィンオキシド化合物を製造する方法は、次のように実施することができる。即ち、上述の方法により調整したアニオン溶液を、1当量以上の、好ましくは1.2～2.0当量(当量数は塩基の当量と同一でも、異なっていてもかまわない。)の酸化性を有する金属化合物と、THF又はTHFと脂肪族又は芳香族炭化水素との混合溶媒中、50℃以下、好ましくは-5℃～15℃で反応させることによって実施することができる。反応は必要に応じて低温で、好ましくは-78℃～-40℃で、酸化剤をアニオン溶液に直接加えることによ

より実施することもできる。上記酸化性を有する金属化合物は、鉄、銅、ルテニウム、コバルト、ニッケル、バナジウム、モリブデン、マンガン、チタンなどの酸化性を有する化合物から選ばれ、これら化合物としては、好ましくは三価の鉄、二価の銅、三価のルテニウム、三価のコバルト、二価のニッケル、三、四又は五価のバナジウム、三、四、五又は六価のモリブデン、三、四、五又は六価のマンガン、三又は四価のチタンの金属塩又は金属錯化合物から選ばれる酸化剤、より好ましくはこれら金属の塩化物、臭化物、沃化物、硝酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、酢酸塩、シウ酸塩、アセチルアセトン錯体、これら金属塩のピピリジル、フェナンソレン錯体、更に好ましくは三塩化鉄、三臭化鉄、三沃化鉄、二塩化銅、二臭化銅、二沃化銅などが挙げられる。

【0028】煩雑さを避けるために、本発明に含まれる化合物の中から、(5, 6), (5', 6')-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)（以下、「SEPHOS」という。）の製造に有用な製造中間体である下記式(9)

(式中、Phはフェニル基を表す。)で表されるSEPHOSの製造方法を例にして、本発明の新規なジホスフィンオキシド化合物の製造方法の代表例を更に具体的に説明する。ただし、本発明はこの例に限定されるものではない。

【化27】



【0029】まず、マグネシウム片に1当量の下記式(10)で表される3, 4-メチレンジオキシプロモベンゼンのテトラヒドロフラン溶液を40℃以下で滴下し、室温で3時間以上反応させてグリニヤール試薬とし、これに1当量のジフェニルホスフィルクロリドを40℃以下で滴下し、室温で12～18時間以上反応させ、下記式(11)で表されるジフェニル(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドを調製する。

【化28】



核磁気共鳴 ^1H NMR Bruker AM400 (400MHz)

^{31}P NMR Bruker AM400 (162MHz)

融点 Yanaco MP-500D

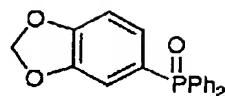
旋光度 日本分光 DIP-4

ガスクロマトグラフィー GLC

Hewlett Packard 5890-II

【0030】

【化29】

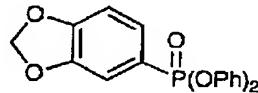


(11)

【0031】また、一般式(11)で表されるジフェニル(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドは次のような方法によっても製造することができる。すなわち、まずマグネシウム片に1当量の3, 4-

メチレンジオキシプロモベンゼン(10)のテトラヒドロフラン溶液を40℃以下で滴下し、室温で3時間以上反応させてグリニヤール試薬とし、これを1当量のジフェニルホスホリルクロリドのテトラヒドロフラン溶液に0℃以下で滴下し、室温で12～18時間以上反応させて、下記式(12)で表されるジフェニル(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ホスホナートを調製する。続いてこの化合物に2.5当量のフェニルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン溶液を5℃以下で滴下し、室温で12～18時間以上反応させることによりジフェニル(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド(11)を調製する。

【化30】



(12)

【0032】ついで、このホスフィンオキシド(11)をTHFに溶解し、-15℃で1.2当量のリチウムジイソプロピルアミドのTHF溶液を作用させる。次に、この反応溶液を1.2当量の三塩化鉄(無水物)のTHF懸濁溶液と3℃で反応させることにより目的とするSEPHOSを高効率で製造することができる。

【0033】

【発明の効果】本発明の製造方法により、上記一般式(1)で表されるジホスフィンオキシド化合物及びその製造中間体である上記一般式(2)で表されるホスフィンオキシド化合物を簡便に製造することができ、特にSEPHOSの合成中間体の製造方法として産業的に極めて有用である。

【0034】

【実施例】以下に実施例、使用例を挙げ、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。なお、各実施例における物性の測定に用いた装置は次の通りである。

高速液体クロマトグラフィー HPLC

島津製作所 LC10AT & SPD10A

質量分析 MASS 日立 M-80B

【0035】〔実施例1〕ジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドの合成(1)
 マグネシウム片12.4g(511mmol)を四つ口フラスコに計り取り、温度計、冷却管、均圧管付き滴下漏斗を付した反応容器内を窒素で完全に置換し、無水THF30mlを加えた。水冷攪拌下、この溶液に3,4-メチレンジオキシプロモベンゼン(93.6g, 46.5mmol)(東京化成社製)のTHF溶液200mlを2.5時間かけて滴下し、更に室温にて3時間攪拌を続けた。得られた混合溶液に、水冷攪拌下、ジフェニルホスホン酸クロリド100g(423mmol)を2時間かけて滴下し、室温にて15時間攪拌を続けた。その後、氷冷下水30mlを加え30分間攪拌し、次いで1N塩酸150mlを加え1.5時間攪拌した。酢酸エチル300mlにて反応生成物を抽出し、1N塩酸150ml、飽和炭酸水素ナトリウム溶液150ml、水150mlの順で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた結晶をトルエン150mlにて加熱溶解し、その後-5℃にて再結晶することにより、127gの表題化合物を得た。

【0036】mp: 127-128℃

¹H-NMR(CDC1₃): δ 6.01(2H, s), 6.88(1H, dd, J=10.3, 2.4Hz), 7.08(1H, dd, J=10.0Hz), 7.18(1H, ddd, J=13.5, 10.3, 2.4Hz), 7.43-7.48(4H, m), 7.51(2H, m), 7.64-7.70(4H, m)

³¹P-NMR(CDC1₃): δ 29.8

【0037】〔実施例2〕ジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスホナートの合成

窒素気流下、マグネシウム51g(2.10mol)、THF(100ml)、ヨウ素(触媒量)を入れ攪拌している中に3,4-メチレンジオキシプロモベンゼン405.9g(2.02mol)のTHF(2L)溶液を少量加えグリニャール試薬の生成を確認した後、反応温度を25~30℃に保ちながら滴下を続けた。室温で一晩攪拌した後、生成したグリニャール試薬を、-5℃に冷却したジフェニルホスホリルクロライド580g(2.05mol)のTHF(1L)溶液中に滴下した。室温で一晩攪拌した後THFを減圧留去し、酢酸エチル(3L)、1N塩酸(1.5L)を加え攪拌した。

有機層を分離し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を減圧留去し粗生成物(746.48g)を得た。粗生成物は酢酸エチルより再結晶を行い、表題化合物574.9gを得た。

【0038】収率 80%

mp: 55.5℃

¹H-NMR(CDC1₃): δ 6.04(2H, s), 6.90(1H, dd, J=7.8, 3.9Hz), 7.12-7.20(5H, m), 7.27-7.31(4H, m), 7.35(1H, dd, J=13.6, 1.3Hz), 7.52(1H, ddd, J=14.7, 8.0, 1.5Hz)

10 ³¹P-NMR(CDC1₃): δ 12.5

【0039】〔実施例3〕ジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドの合成(2)
 1Lの四つ口フラスコにMg 15.18g(0.624mol)を計り取り、内部を窒素にて置換する。蒸留THF 20mlを加えた後、プロモベンゼン98.60g(0.628mol)のTHF 300ml溶液を少量加え激しく攪拌する。反応溶液の温度上昇によりグリニャール試薬の生成を確認後、引き続き先の溶液を内温が45~50℃程度の範囲の温度を保持するよう約3時間かけて滴下し、更に3時間室温で攪拌した。次にジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスホナート100.73g(0.284mol)のTHF 300ml溶液を、上記調製したグリニャール試薬に、冰浴冷却下1時間かけて滴下した。(このとき内温は5℃で一定であった。)更に一晩室温にて攪拌を続けた。反応溶液に水30mlを加え、約30分間攪拌することにより過剰のグリニャール試薬を分解し反応を停止し、減圧にてTHFを留去した。濃縮反応溶液にトルエン500ml、10%塩酸水溶液500mlを加え、室温で30分間攪拌した後、有機層と水層を分離した。

同様の操作を再度行い、有機層と水層を分離後、有機層に水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム40g、水500ml)を加え室温で1時間攪拌後、分離分液操作を行った。同様の操作を再度行った後、毎回塩化ナトリウム水溶液400mlを用い、3度洗浄を行った後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧にて留去して、c r u d eジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド120.37gを得た。c r u d e体にトルエン200mlを加え加熱溶解させた後5℃にて一晩放置した。析出した結晶を濾取し減圧にて乾燥させることにより、ジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド80.5gを得た。

【0040】収率 88%

mp: 127-128℃

¹H-NMR(CDC1₃): δ 6.01(2H, s), 6.88(1H, dd, J=10.3, 2.4Hz), 7.08(1H, dd, J=10.0Hz), 7.18(1H, ddd, J=13.5, 10.3, 2.4Hz), 7.43-7.48(4H, m), 7.51(2H, m), 7.64-7.70(4H, m)

40 50 ³¹P-NMR(CDC1₃): δ 6.01(2H, s), 6.88(1H, dd, J=10.3, 2.4Hz), 7.08(1H, dd, J=10.0Hz), 7.18(1H, ddd, J=13.5, 10.3, 2.4Hz), 7.43-7.48(4H, m), 7.51(2H, m), 7.64-7.70(4H, m)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 29.8

【0041】〔実施例4〕(5, 6), (5', 6')-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィンオキシド)の合成
1Lの四つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、ジイソプロピルアミン40m1(0.28mol)及びTHF200m1を加えた。氷-塩で冷却下(内温は-5℃となる。)、1.7M n-ブチルリチウム溶液175m1(0.279mol)を30分間で滴下し(0~5℃まで発熱した。)、更に-5℃でおよそ2時間攪拌した。その後アセトントードライアイスにて-15℃まで冷却し(内温は-12~-10℃となる。)、ジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド75.22g(0.233mol)のTHF300mL溶液を15分間で滴下した。このとき内温は-10~-5℃に保っておく。更に-12℃にて15分間攪拌し、リチウム試薬を調整した。一方、3Lの四つ口フラスコの内部を窒素置換した後、塩化第二鉄(無水物)45.79g(0.282mol)を計り取り、続いてトルエン150m1を加え、氷-水で冷却下(内温は5℃となる。)THF150mLを加えた。このとき発熱が見られ内温は約20℃まで上昇した。氷-水下およそ30分間攪拌後、上記調製したリチウム試薬をカニューラーにより30分間で加え(内温は8~10℃まで上昇した。)、その後室温にて一晩攪拌し、HPLCにより反応の終了を確認後、THFを減圧にて留去し、10%塩酸水溶液500m1、塩化メチレン500m1を加え反応を停止した。約1時間攪拌後、有機層を水層と分け水層は塩化メチレン300m1で再抽出を行なった。両有機層を混ぜた後10%塩酸水溶液1L×3回、水500m1×2回の洗浄を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧にて留去して、c r u d e体84.25gを得た。c r u d e体に酢酸エチル200m1を加え、加熱溶解させた後、室温まで冷却し、種を加え5℃にて一晩放置した。析出した結晶を濾取、減圧にて乾燥することにより表題化合物56.08gを得た。

【0042】収率 74.8%

mp: 230-232℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 5.26 (2H, d, J=1.5Hz), 5.72 (2H, d, J=1.6Hz), 6.65 (2H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.77 (2H, dd, J=14.1, 8.1Hz), 7.28-7.72 (20H, m)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 12.6

【0043】〔実施例5〕ビス(3,5-ジメチルフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドの合成

1Lの四つ口フラスコにMg 26.74g(1.10mol)とI₂(触媒量)を計り取り、内部を窒素にて置換した。蒸留THF20m1を加えた後、1-ブロモ-

3,5-ジメチルベンゼン199.41g(1.05mol)のTHF1000m1溶液を少量加え激しく攪拌した。反応溶液の温度上昇によりグリニヤール試薬の生成を確認後、先の溶液を内温が25~30℃ぐらいになるように滴下した。更に室温で一晩攪拌した。次にジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスホナート117.25g(0.50mol)のTHF500m1溶液を上記調製したグリニヤール試薬に、内温が25~30℃ぐらいになるように滴下し、更に室温で一晩攪拌した。反応溶液に水30m1を加えおよそ30分間攪拌することにより過剰のグリニヤール試薬を分解して反応を停止させた後、減圧にてTHFを留去した。濃縮反応溶液にトルエン2000m1、1N塩酸水溶液1250m1を加え、室温で30分間攪拌した後有機層と水層を分離し、同様の操作を再度行った。有機層と水層を分離後、有機層に2.4N水酸化ナトリウム水溶液(500m1)を加え室温で1時間攪拌後、分離分液操作を行なった。同様の操作を再度行った後、1回に塩化ナトリウム水溶液400m1を用い、3回塩化ナトリウム水溶液洗浄を行なった後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧にて留去し、酢酸ブチルより2回再結晶を行つて、表題化合物131.83gを得た。

【0044】収率 70%

mp: 154-155℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.32 (12H, s), 6.02 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=7.9, 2.3Hz), 7.07 (1H, dd, J=11.3, 1.4Hz), 7.19 (2H, bs), 7.20-7.21 (1H, m), 7.25-7.28 (4H, m)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 30.3

【0045】〔実施例6〕(±)-(5,6),(5',6')-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィンオキシド)の合成

四つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、ジイソプロピルアミン10.8m1(8.2mmol)及びTHF110m1を加えた。氷-塩で冷却下(内温は-5℃となる。)、1.5M n-ブチルリチウム溶液55m1(0.82mmol)を30分間で滴下し(0~5℃まで発熱した。)、更に-5℃でおよそ2時間攪拌した。その後アセトントードライアイスにて-15℃まで冷却した後(内温は-12~-10℃となる。)、ビス(3,5-ジメチルフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド25.0g(6.6mmol)のTHF175m1溶液を15分間で滴下した。このとき内温は-10~-5℃に保つ。更に-12℃にて45分間攪拌して、リチウム試薬を調整した。一方、四つ口フラスコの内部を窒素置換した後、塩化第二鉄(無水物)13.41g(8.3mmol)を計り取り、続い

てトルエン40m1を加えた。次に氷-水で冷却下(内温は5℃となる。)THF40m1を加えた。氷-水下およそ30分間攪拌後、上記調製したリチウム試薬をカニューラーにより加えた。(内温は8~10℃まで上昇した。)その後室温にて一時間攪拌し、HPLCにより反応の終了を確認後、THFを減圧にて留去し、10%塩酸水溶液300m1、塩化メチレン300m1を加え反応を停止した。約1時間攪拌後、有機層を水層と分け、水層は塩化メチレン100m1で再抽出した。両有機層を混ぜた後、毎回10%塩酸水溶液300m1を用い3回洗浄を繰り返した後、水300m1による洗浄を2回行ない、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧にて留去した。残渣にアセトニトリル80m1を加え50℃で攪拌し、生じた析出物を濾取し表題化合物19.2gを得た。

【0046】収率 77%

mp: 256~258℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.11 (12H, s), 2.30 (12H, s), 5.43 (2H, d, J=1.6Hz), 5.77 (2H, d, J=1.6Hz), 6.65 (2H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 6.92 (2H, dd, J=14.0, 8.1Hz), 6.95 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.14 (4H, d, J=12.2Hz), 7.37 (4H, d, J=12.1Hz)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 30.5

【0047】〔実施例7〕ビス(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドの合成

1Lの三つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、マグネシウム8.05g(0.33mol)とTHF20m1を加えた。少量のヨウ素を加え、激しく攪拌しマグネシウムを活性化させた後、1-ブロモ-4-メトキシ-3,5-ジ-*t*-ブチルベンゼン89.85g(0.30mol)のTHF200m1溶液を35~45℃で2時間30分かけて滴下した後、室温にて3時間攪拌反応させた。次に、氷冷下ジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスホナート50.67g(0.14mol)のTHF160m1溶液を30分間で加え、室温で一晩攪拌反応させた。THFを減圧にて留去した後、塩化メチレン400m1を加え1.2N塩酸水400m1で2回、2N水酸化ナトリウム水溶液300m1で2回、水300m1で3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧にて溶媒を留去して、c r u d e体93.55gを得た。c r u d e体をヘキサン-酢酸エチルより再結晶することにより、表題化合物73.61gを得た。

【0048】収率 85%

mp: 163~165℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.34 (36H, s),

5.68 (6H, s), 6.02 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=6.7, 3.3Hz), 6.90~7.26 (6H, m)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 31.9

【0049】〔実施例8〕(±)-(5,6),(5',6')-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド)の合成

10 1Lの三つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、ジイソプロピルアミン24m1(0.17mol)及びTHF120m1を加える。氷-塩(-5~0℃)で冷却下、1.6M n-ブチルリチウム98m1(0.16mol)を50分間に滴下し、更に2時間攪拌した。アセトニードライアイスにて-20℃まで冷却し、ビス(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-メトキシフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド65.00g(0.11mol)のTHF260mL溶液を11分間に滴下し、更に-12℃にて30分間に攪拌して、リチウム試薬を調製した。一方、2Lの三つ口フラスコの内部を窒素置換した後、塩化第二鉄(無水物)26.73g(0.17mol)を計り取りトルエン78m1を加え、氷-水で冷却下THF78mLを加えた。およそ30分間攪拌後、上記調製したリチウム試薬をカニューラーにより17分間に加え、室温にて一晩攪拌し反応させた。THFを減圧にて留去した後、塩化メチレン350m1を加えた。有機層を20%塩酸水溶液300m1で3回、水300m1で3回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧にて留去して、c r u d e体73.85gを得た。トルエン-ヘキサンより再結晶を行い、表題化合物51.59gを得た。

【0050】収率 76%

mp: 154~157℃

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.31 (36H, s), 1.34 (36H, s), 3.65 (6H, s), 3.67 (6H, s), 5.15 (2H, d, J=1.7Hz), 5.72 (2H, d, J=1.7Hz), 6.69 (2H, d, J=1.8Hz), 7.16~1.8 (2H, m), 7.44 (4H, d, J=2.2Hz), 7.59 (4H, d, J=12.7Hz)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 30.2

【0051】〔実施例9〕ビス(4-*t*-ブチルフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドの合成

1Lの三つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、マグネシウム8.39g(0.35mol)、THF20m1を計り取った。少量のヨウ素を加え、激しく攪拌しマグネシウムを活性化させた後、1-ブロモ-4-*t*-ブチルベンゼン66.24g(0.31mol)のTHF

210mL溶液を30~45°Cで2時間かけて滴下し、室温にて一晩攪拌反応させた。次に、氷冷下ジフェニル(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスホナート5.01g(0.14mol)のTHF200mL溶液を35分間で滴下し、室温で4時間攪拌反応させた。THFを減圧にて留去した後、トルエン500mLを加え、2N塩酸水溶液300mLで2回、2N水酸化ナトリウム水溶液300mLで2回、水200mLで2回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧にて溶媒を留去させて粗目的物を得た。洗浄中に結晶が析出していくのでこれも濾取した。相方を混ぜ合わせcrude体68.9gを得た。crude体を2回メタノール中で加熱攪拌して洗浄することにより、表題化合物54.21gを得た。

【0052】収率 89%

mp: 245~248°C

¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.31(18H, s), 6.01(2H, s), 6.89(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 6.89(1H, dd, J=11.4, 1.3Hz), 7.21(1H, ddd, J=12.5, 7.9, 1.4Hz), 7.44~7.48(4H, m), 7.56~7.61(4H, m)

³¹P-NMR(CDC1₃): δ 29.6

【0053】〔実施例10〕(±)-(5,6),(5',6')-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(4-t-ブチルフェニル)ホスフィンオキシド)の合成

1Lの三つロフラスコの内部を窒素で置換した後、ジイソブロピルアミン25mL(0.178mol)及びTHF125mLを加えた。氷-塩(-5~0°C)で冷却下、1.6Mn-ブチルリチウム110mL(0.176mol)を35分間で滴下し、更に1時間攪拌した。次にビス(4-t-ブチルフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド50.01g(0.12mol)のTHF400mL溶液をアセトンドライアイスバスにて-20°Cまで冷却後、上記調整したLDAを8分間で滴下し、更に-15°Cにて30分間攪拌した。一方、2Lの三つロフラスコの内部を窒素置換した後、トルエン60mLを取った。塩化第二鉄(無水物)28.24g(0.17mol)を計り取りトルエン中に加えた。次に氷-水で冷却下THF60mLを加えた。このとき発熱が見られた。およそ30分間攪拌後、上記調製したリチウム試薬をカニューラーにより15分間で加え、室温にて4時間攪拌反応させた。THFを減圧にて留去した後、塩化メチレン500mLを加えた。有機層を20%塩酸水溶液500mL×2回及び水400mL×3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧にて留去して、crude体57.35gを得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶を行い、表題化合物38.9gを得た。

【0054】収率 76%

mp: 203~205°C

¹H-NMR(CDC1₃): δ 1.22(18H, s), 1.32(18H, s), 5.24(2H, d, J=1.6Hz), 5.67(2H, d, J=1.5Hz), 6.60(2H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 6.60(2H, dd, J=14.1, 8.1Hz), 7.28(4H, dd, J=8.6, 2.7Hz), 7.43(4H, dd, J=8.6, 2.7Hz), 7.60~7.71(8H, m)

³¹P-NMR(CDC1₃): δ 29.5

【0055】〔実施例11〕ビス(4-メトキシフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシドの合成

1Lの三つロフラスコの内部を窒素で置換した後、マグネシウム9.76(0.41mol)、THF10mLを計り取った。少量のジブロモエタンでマグネシウムを活性化させた後、氷冷下、3,4-メチレンジオキシブロモベンゼン43.5mL(0.36mol)のTHF110mL溶液を2時間で滴下し、続いて室温で1時間30分攪拌反応させた。次に氷冷下、ビスマニシルホスフィン酸クロライド106g(0.36mol)のTHF100mL溶液を1時間で滴下し、室温で一晩攪拌反応させた。THFを減圧にて留去した後、塩化メチレン300mLを加え、1.2N塩酸水溶液300mL×3回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300mL×2回及び水300mL×2回の洗浄を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で塩化メチレンを留去して、表題化合物130.7g(油状物)を得た。

【0056】収率 96%

¹H-NMR(CDC1₃): δ 3.84(6H, s), 6.01(2H, s), 6.86(1H, dd, J=8.0, 2.4Hz), 7.06(1H, dd, J=11.6, 1.3Hz), 7.16(1H, ddd, J=12.6, 7.9, 1.5Hz), 6.93~6.98(4H, m), 7.53~7.60(4H, m)

³¹P-NMR(CDC1₃): δ 29.5

【0057】〔実施例12〕(±)-(5,6),(5',6')-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2,2'-ジイル)ビス(ビス(4-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド)の合成

2Lの三つロフラスコの内部を窒素で置換した後、ジイソブロピルアミン101mL(0.72mol)及びTHF750mLを加えた。氷-塩(-5~0°C)で冷却下、1.6Mn-ブチルリチウム450mL(0.72mol)を40分間で滴下し、更に3時間攪拌した。次にビス(4-メトキシフェニル)(3,4-メチレンジオキシフェニル)ホスフィンオキシド130.7g(0.36mol)のTHF650mL溶液をアセトンドライアイスバスにて-40°Cまで冷却した後、LD

Aを20分間で滴下し、更に-35℃にて1時間攪拌した。一方、3Lの三つ口フラスコの内部を窒素置換した後、塩化第二鉄（無水物）118.25g（0.72mol）、トルエン350mlを計り取り、氷-水冷却下、THF350mlを加えた。およそ30分間攪拌した後、リチウム試薬をカニューラーにより20分間で加え、室温にて一晩攪拌反応させた。THFを減圧にて留去した後、塩化メチレン1500mlを加えた。有機層を1.2N塩酸水溶液1000ml×4回及び水1000ml×3回の洗浄を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧にて留去し、crude体155gを得た。メタノールより再結晶を行い、表題化合物114.01gを得た。

【0058】収率 86%

mp : 122-124°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 3.76 (6H, s), 3.82 (6H, s), 5.44 (2H, d, J = 1.6 Hz), 5.77 (2H, d, J = 1.5 Hz), 6.66 (2H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 6.73-6.77 (4H, m), 7.79 (2H, dd, J = 14.0, 8.1 Hz), 6.89-6.93 (4H, m), 7.43-7.50 (4H, m), 7.58-7.64 (4H, m)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 29.5

【0059】〔実施例13〕ジシクロヘキシリ（(3,4)-メチレンジオキシフェニル）ホスフィンオキシドの合成

1L三つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、マグネシウム6.34g（0.26mol）、THF20mlを計り取った。少量のジブロモエタンでマグネシウムを活性化させた後、氷冷下、ブロメチレンジオキシベンゼン30ml（0.25mol）、THF120ml溶液を1時間45分で滴下、続いて室温で3時間攪拌反応させた。次にビスシクロヘキシリホスフィン酸クロライド64g（0.26mol）、THF240ml溶液を1時間で滴下、室温で一晩攪拌反応させた。THFを減圧にて留去、トルエン400mlを加え、1.2N塩酸水溶液300ml×3回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300ml×2回及び水300ml×2回の洗浄を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧でトルエンを留去して、crude体94.38gを得た。トルエン-ヘキサンより再結晶を行い、表題化合物67.19gを得た。

【0060】収率 82%

mp : 138-141°C

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.17-1.32 (10H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.74-1.84 (4H, m), 1.96-2.03 (4H, m), 6.03 (2H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 6.06 (1

H, dd, J = 9.2, 1.1 Hz), 7.19 (1H, ddd, J = 10.3, 7.9, 1.5 Hz)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 46.0

【0061】〔実施例14〕（±）-((5,6),(5',6')-ビス（メチレンジオキシ）ビフェニル-2,2'-ジイル）ビス（ジシクロヘキシリホスフィンオキシド）の合成

1Lの三つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、ジイソプロピルアミン50ml（0.36mol）及びTHF300mlを加える。氷-塩（-5~0°C）で冷却下、1.6M n-ブチルリチウム226ml（0.36mol）を1時間30分間で滴下し、更に1時間攪拌した。次にジシクロヘキシリ（(3,4)-メチレンジオキシフェニル）ホスフィンオキシド60.27g（0.18mol）のTHF300ml溶液をアセトントライアイスバスにて-40°Cまで冷却した後、LD

Aを8分間で滴下し、更に-35°Cにて1時間攪拌した。一方、3Lの三つ口フラスコの内部を窒素置換した後、塩化第二鉄（無水物）58.69g（0.36mol）を計り取り、氷-水で冷却下トルエン150ml、THF150mlを加えた。およそ30分間攪拌した後、リチウム試薬をカニューラーにより15分間で加え、室温にて一晩攪拌反応させた。THFを減圧にて留去した後、塩化メチレン1500mlを加えた。有機層を1.2N塩酸水溶液1000ml×4回及び水1000ml×3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧にて留去し、メタノールより再結晶を行い、表題化合物35gを得た。

【0062】収率 65%

mp : 270°C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.12-1.49 (20H, m), 1.67-1.80 (16H, m), 1.94-1.97 (8H, m), 5.85 (2H, d, J = 1.7 Hz), 5.98 (2H, d, J = 1.6 Hz), 6.81 (2H, dd, J = 8.1, 3.0 Hz), 6.85 (2H, dd, J = 10.2, 7.7 Hz)

³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 46.3

【0063】〔実施例15〕ビス（(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル）（(3,4)-メチレンジオキシフェニル）ホスフィンオキシドの合成

三つ口フラスコの内部を窒素で置換した後、マグネシウム2.27g（0.094mol）、THF10mlを計り取った。少量のヨウ素を加え、激しく攪拌しマグネシウムを活性化させた後、1-ブロモ-3,5-ジ-*t*-ブチルベンゼン23.04g（0.085mol）のTHF100ml溶液を30~45°Cで1時間25分かけて滴下した後、室温にて6時間反応させた。次に、氷冷下ジフェニル（3,4-メチレンジオキシフェニル）ホスホナート14.4g（0.041mol）のT

H F 6 0 m l 溶液を1時間で滴下した後、室温で一晩攪拌反応させた。T H F を減圧にて留去した後トルエン2 0 0 m l を加え、2 N 塩酸水溶液1 0 0 m l × 2回、2 N 水酸化ナトリウム水溶液1 0 0 m l × 2回及び水1 0 m l × 2回の洗浄を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧にて溶媒を留去して粗目的物を得た。トルエン-ヘキサンより再結晶することにより、表題化合物1 8. 0 3 gを得た。

【0064】 収率 7 2 %

m p : 1 4 6 - 1 4 9 ℃

¹H-NMR (C D C 1,) : δ 1. 2 7 (3 6 H, s), 6. 0 1 (2 H, s), 6. 8 8 (1 H, d d, J = 7. 9, 2. 3 Hz), 7. 1 0 (1 H, d d, J = 1 1. 3, 1. 5 Hz), 7. 1 7 (1 H, d d d, J = 1 2. 3, 7. 9, 1. 5 Hz), 7. 4 8 (4 H, d d, J = 1 2. 8, 1. 8 Hz), 7. 5 6 - 7. 5 8 (2 H, m)

³¹P-NMR (C D C 1,) : δ 3 2. 0

【0065】 【実施例16】 (±) - ((5, 6), (5', 6')) - ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2' - ジイル) ビス(ビス(3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル)ホスフィンオキシド) の合成
三つロフラスコの内部を窒素で置換した後、ジイソプロピルアミン7. 4 m l (0. 0 5 3 m o l) 及びT H F 4 0 m l を加える。氷-塩(-5 ~ 0 ℃)で冷却下、1. 6 M n - ブチルリチウム3 3 m l (0. 0 5 2 m o l) を1 4 分間で滴下し、更に3時間攪拌した。次にビス(3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル) ((3, 4) - メチレンジオキシフェニル) ホスフィンオキシド1 5 g (0. 0 2 6 m o l) のT H F 1 2 0 m L 溶液をアセトントードライアイスバスにて-4 0 ℃まで冷却し、上記調整したL D A を滴下後、更に-3 0 ℃にて1時間攪拌した。一方、三つロフラスコの内部を窒素置換した後、トルエン3 0 m L をフラスコ内に取った。塩化第二鉄(無水物) 8. 3 2 g (0. 0 5 1 m o l) を計り取り

トルエン中に加えた。次に氷-水で冷却下、T H F 3 0 m L を加えた。およそ1 0 分間攪拌後、上記調製したリチウム試薬をカニューラーにより1 0 分間で加え、室温にて一晩攪拌反応させた。T H F を減圧にて留去した後、塩化メチレン2 0 0 m l を加えた。有機層を2 0 % 塩酸水溶液1 0 0 m l × 2回、水1 0 0 m l × 3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧にて留去してc r u d e 体1 6. 9 gを得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶を行い、表題化合物7. 7 2 gを得た。

10 【0066】 収率 5 0 %

m p : 2 4 8 - 2 5 0 ℃

¹H-NMR (C D C 1,) : δ 1. 2 1 (3 6 H, s), 1. 2 6 (3 6 H, s), 5. 0 9 (2 H, d, J = 1. 8 Hz), 5. 6 7 (2 H, d, J = 1. 7 Hz), 6. 6 7 (2 H, d d, J = 8. 1, 2. 2 Hz), 6. 7 5 (2 H, d d, J = 1 3. 8, 8. 1 Hz), 7. 4 4 - 7. 5 0 (8 H, m), 7. 6 2 (4 H, d d, J = 1 2. 8, 1. 9 Hz)

³¹P-NMR (C D C 1,) : δ 3 1. 6

20 【0067】 【実施例17】 ((6, 6')) - ビスマトキシビフェニル-2, 2' - ジイル) ビス(ジフェニルホスフィンオキシド) の合成

窒素気流下、-7 8 ℃にてジフェニル(3 - メトキシフェニル)ホスフィンオキシド0. 8 6 g (2. 7 9 mm o l) のT H F 5 m L 溶液に、0. 7 N L D A - T H F 溶液(4. 1 9 mm o l) を加え、4 5 分間攪拌した。次に-7 8 ℃にて三塩化鉄0. 7 g (4. 1 9 mm o l) を加え1時間攪拌し、さらに室温に戻し一晩攪拌した。T H F を減圧留去し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、攪拌した後酢酸エチルを加え抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。シリカゲルカラムで精製を行い、表題化合物0. 7 3 gを得た。

30 収率 8 5 %

フロントページの続き

(72)発明者 佐用 昇

神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社総合研究所内

(72)発明者 石▲崎▼ 健朗

神奈川県平塚市西八幡一丁目4番11号 高砂香料工業株式会社総合研究所内

F ターム(参考) 4H050 AA02 AC20 BA05 BA10 BA17

BD70 WA15 WA26